

10/522195

DT15 Rec'd PCT/PTO 24 JAN 2005

DOCKET NO.: 264982US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Kenichi KOYAKUMARU, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/09317

INTERNATIONAL FILING DATE: July 23, 2003

FOR: PROCESS FOR PRODUCING 2-SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVE

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

**COUNTRY**

Japan

**APPLICATION NO**

2002-214097

**DAY/MONTH/YEAR**

23 July 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/09317. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

DOCKET NO.: 264982US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Kenichi KOYAKUMARU, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/09317

INTERNATIONAL FILING DATE: July 23, 2003

FOR: PROCESS FOR PRODUCING 2-SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVE

**REQUEST FOR CONSIDERATION OF DOCUMENTS**  
**CITED IN INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that applicant(s) request that the Examiner consider the documents cited in the International Search Report according to MPEP §609 and so indicate by a statement in the first Office Action that the information has been considered. When the Form PCT/DO/EO/903 indicates both the search report and copies of the documents are present in the national stage file, there is no requirement for the applicant(s) to submit them (1156 O.G. 91 November 23, 1993).

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number  
**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

Received ATO

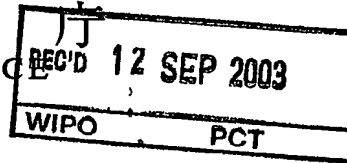
24 JAN 2003

10/522195

PCT/JP03/09317

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE



23.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月23日

出願番号  
Application Number: 特願2002-214097  
[ST. 10/C]: [JP2002-214097]

出願人  
Applicant(s): 株式会社クラレ

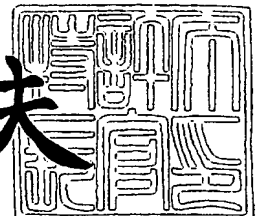
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 K01807JP00

【提出日】 平成14年 7月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D213/04

【発明者】

    【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内

    【氏名】 小役丸 健一

【発明者】

    【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内

    【氏名】 松尾 佳美

【特許出願人】

    【識別番号】 000001085

    【氏名又は名称】 株式会社クラレ

    【代表者】 和久井 康明

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 008198

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

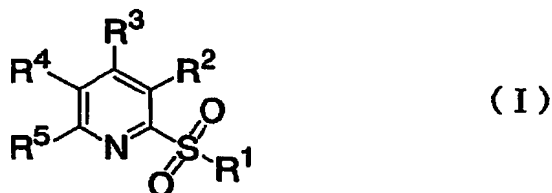
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2 位置換ピリジン誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

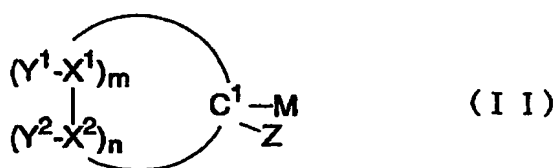
【化 1】



(式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアシルチオ基、置換基を有していてもよい保護されたアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルホニル基を表し、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^3$  と  $R^4$  および  $R^4$  と  $R^5$  はそれぞれそれらが結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示される 2-スルホニルピリジン誘導体を一般式 (II)

【化 2】

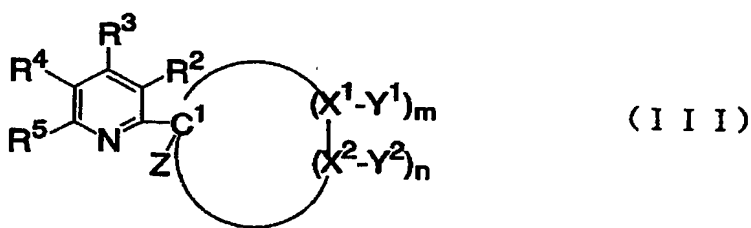


(式中、 $m$  および  $n$  はそれぞれ 1 以上の整数を表し、 $m + n = 3 \sim 8$  の関係にあり、 $C^1$  は炭素原子を表し、 $M$  は水素原子を除く周期表 1 族、2 族、12 族また

は 13 族に属する元素の原子を表し、Z は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、X<sup>1</sup> は酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表し、X<sup>2</sup> は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、X<sup>1</sup> または X<sup>2</sup> が炭素原子または窒素原子である場合、Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアシルチオ基、置換基を有していてもよい保護されたアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルホニル基を表し、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> または Z はそれらが結合する X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> または C<sup>1</sup> が隣接する X<sup>1</sup> または X<sup>2</sup> が有する Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> と結合して二重結合または環構造を形成していてもよく、X<sup>1</sup> または X<sup>2</sup> が炭素原子である場合、Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> はそれぞれ酸素原子を表し、X<sup>1</sup> または X<sup>2</sup> と二重結合で結合していてもよい。)

で示される有機金属化合物と反応させることを特徴とする一般式 (I I I)

【化 3】



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、m、n、C<sup>1</sup>、Z、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は上記定義のとおりである。)

で示される 2 位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体の製造方法。

【請求項 2】 一般式 (I I) で示される有機金属化合物が芳香族複素環を有する化合物である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項3】 芳香族複素環がピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環またはイソオキサゾール環である請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】 一般式 (I I) において、Mがリチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、マグネシウム原子、カルシウム原子、亜鉛原子、ホウ素原子またはアルミニウム原子を表す有機金属化合物である請求項1～3のいずれかの項に記載の製造方法。

【請求項5】 一般式 (I I) において、Mがリチウム原子またはマグネシウム原子を表す有機金属化合物である請求項1～3のいずれかの項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は2位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体の製造方法に関する。本発明により得られる2位が複素環構造で置換されたピリジン誘導体は、抗真菌剤の合成中間体として有用である（米国特許第5,693,611号明細書参照）。

【0002】

【従来の技術】

従来、2位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体を製造する方法として、(1) 複素環構造を有する有機金属化合物と2-ハロゲン化ピリジン誘導体を遷移金属触媒の存在下に反応させる方法 [シンセシス (Synthesis)、1号、128頁 (2001年) ; ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、66巻4号、1500頁 (2001年) ; WO01/04076公報など参照]、(2) 2-ピリジル有機金属化合物とハロゲン化複素環化合物を遷移金属触媒の存在下に反応させる方法 [テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、41巻10号、1653頁 (2000年) ; WO99/658

96公報；テトラヘドロン (Tetrahedron)、52巻15号、5625頁(1996年)など参照]、(3) 2-ピリジルスルホキシドと複素環構造を有するグリニヤール試薬を反応させる方法 [リービッヒ アナーレン/レクエイル (Liebigs Annalen/Recueil)、2巻、297頁(1997年)；ブレティン オブ ザ ケミカル ソサエティー オブ ジャパン (Bulletin of the Chemical Society of Japan)、62巻、3848頁(1989年)など参照] などが知られている。

### 【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

上記の方法(1)および(2)では、高価でかつ廃液面で問題のある遷移金属触媒の使用が必須であり、該触媒なしでは反応は進行しない。方法(3)では、副生成物としてホモカップリング反応によるビピリジン誘導体が生成するために反応の選択性が低い。

### 【0004】

本発明の目的は、2位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体を簡便にかつ選択性よく製造し得る方法を提供することにある。

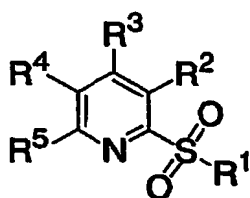
### 【0005】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式(I)

### 【0006】

#### 【化4】



(I)

### 【0007】

(式中、R<sup>1</sup> は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれ水素原

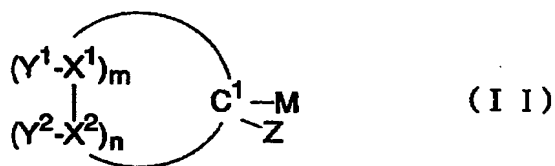


子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアシルチオ基、置換基を有していてもよい保護されたアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルホニル基を表し、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^3$  と  $R^4$  および  $R^4$  と  $R^5$  はそれぞれそれらが結合する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示される 2-スルホニルピリジン誘導体 [以下、これを 2-スルホニルピリジン誘導体 (I) と略称する] を一般式 (I I)

【0008】

【化5】



【0009】

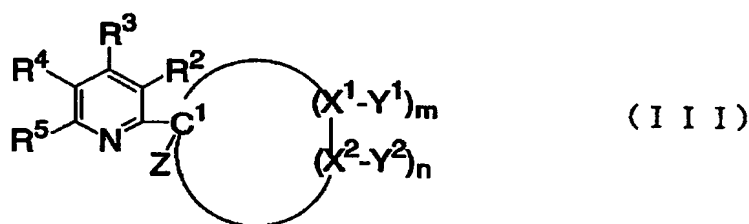
(式中、 $m$ および $n$ はそれぞれ1以上の整数を表し、 $m+n=3\sim 8$ の関係にあり、 $C^1$ は炭素原子を表し、 $M$ は水素原子を除く周期表1族、2族、12族または13族に属する元素の原子を表し、 $Z$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $X^1$ は酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表し、 $X^2$ は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表し、 $X^1$ または $X^2$ が炭素原子または窒素原子である場合、 $Y^1$ または $Y^2$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換

基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいアシルチオ基、置換基を有していてもよい保護されたアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルホニル基を表し、 $Y^1$ 、 $Y^2$  または  $Z$  はそれらが結合する  $X^1$ 、 $X^2$  または  $C^1$  が隣接する  $X^1$  または  $X^2$  が有する  $Y^1$  または  $Y^2$  と結合して二重結合または環構造を形成していてもよく、 $X^1$  または  $X^2$  が炭素原子である場合、 $Y^1$  または  $Y^2$  はそれぞれ酸素原子を表し、 $X^1$  または  $X^2$  と二重結合で結合していてもよい。)

で示される有機金属化合物 [以下、これを有機金属化合物 (I I) と略称する] と反応させることを特徴とする一般式 (I I I)

【0010】

【化6】



【0011】

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $C^1$ 、 $Z$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$  および  $Y^2$  は上記定義のとおりである。)

で示される2位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体 [以下、これを2位置換ピリジン誘導体 (I I I) と略称する] の製造方法である。

【0012】

本発明の好適な実施形態において、有機金属化合物 (I I) として、芳香族複素環を有する化合物、特にピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環またはイソオキサゾール環を有する化合物が使用され、かつ、一般式 (I I) において、 $M$  がリチウム原子、ナトリウム原子、カリ

ウム原子、マグネシウム原子、カルシウム原子、亜鉛原子、ホウ素原子またはアルミニウム原子を表す有機金属化合物 (II)、特にMがリチウム原子またはマグネシウム原子を表す有機金属化合物 (II) が使用される。

#### 【0013】

本明細書中において、複素環とは、環系を構成する原子の中に炭素原子以外の原子を1個以上含有する環構造を意味し、芳香族複素環とは、基本的に環系に二重結合を3個有する6員環構造または環系に二重結合を2個有する5員環構造を意味する。

#### 【0014】

##### 【発明の実施の形態】

上記の一般式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  およびZがそれぞれ表すアルキル基、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および $Y^2$  がそれぞれ表すアルコキシ基、アシルオキシ基 (アルキルカルボニルオキシ基)、アルキルチオ基、アシルチオ基 (アルキルカルボニルチオ基)、アシル基 (アルキルカルボニル基)、アルコキシカルボニル基およびスルホニル基 (アルキルスルホニル基、アルコキシスルホニル基、スルファモイル基) が有するアルキル基、ならびに $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および $Y^2$  がそれぞれ表す保護されたアミノ基およびカルバモイル基が置換基として有していてもよいアルキル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は1~12であるものが好ましい。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

#### 【0015】

$R^2$  と $R^3$ 、 $R^3$  と $R^4$  および $R^4$  と $R^5$  がそれぞれそれらが結合する炭素原子と一緒に形成する環の炭素数は4~10であるのが好ましい。かかる環としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロデカン環などが挙げられる。

#### 【0016】

上記のアルキル基および環は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでもよいアリール基；ビニル基、1-メチルビニル基などのアルケニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルコキシ基；フェノキシ基、クロロフェノキシ基、プロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントラセニルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでもよいアリールオキシ基；水酸基；アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、クロロアセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、シクロペンタンカルボニルオキシ基、シクロヘキサンカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、メトキシベンゾイルオキシ基、クロロベンゾイルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～15であるアシルオキシ基；

#### 【0017】

メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ヘキシルチオ基、オクチルチオ基、ドデシルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、アリルチオ基、ベンジルチオ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルキルチオ基；フェニルチオ基、トリルチオ基、メトキシフェニルチオ基、クロロフェニルチオ基、プロモフェニルチオ基、ニトロフェニルチオ基、ナ

フチルチオ基、アントラセニルチオ基、ピリジルチオ基、フリルチオ基、チエニルチオ基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでもよいアリールチオ基；アセチルチオ基、プロパノイルチオ基、ブチリルチオ基、イソブチリルチオ基、バレリルチオ基、イソバレリルチオ基、ピバロイルチオ基、ヘキサノイルチオ基、オクタノイルチオ基、クロロアセチルチオ基、トリフルオロアセチル基、シクロペンタンカルボニルチオ基、シクロヘキサンカルボニルチオ基、ベンゾイルチオ基、ナフトイルチオ基、アントラセノイルチオ基、メトキシベンゾイルチオ基、クロロベンゾイルチオ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～15であるアシルチオ基；

#### 【0018】

アセチル基、ベンゾイル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などの保護基で保護されており、窒素原子が有する水素原子がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～12であるアルキル基、アリル基などのアルケニル基またはベンジル基などのアラルキル基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；アセチル基、プロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、アントラセノイル基、メトキシベンゾイル基、クロロベンゾイル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～15であるアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジル

オキシカルボニル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～13であるアルコキシカルボニル基；

【0019】

窒素原子が有する任意の水素原子が、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～12であるアルキル基、アリル基などのアルケニル基、ベンジル基などのアラルキル基またはフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでいてもよいアリール基で置換されていてもよいカルバモイル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メトキシベンゼンスルホニル基、クロロベンゼンスルホニル基、メトキシスルホニル基、エトキシスルホニル基、スルファモイル基、N，N-ジメチルスルファモイル基、N-フェニルスルファモイル基などのスルホニル基などが挙げられる。

【0020】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup> およびY<sup>2</sup> がそれぞれ表す置換基を有していてもよいアルコキシ基の代表例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などが挙げられ、置換基を有していてもよいアルキルチオ基の代表例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ヘキシルチオ基、オクチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、アリルチオ基、ベンジルチオ基などが挙げられ、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基の代表例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポ

キシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

#### 【0021】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> およびZがそれぞれ表すアリール基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup> およびY<sup>2</sup> がそれぞれ表すアリールオキシ基、アシルオキシ基（アリールカルボニルオキシ基）、アリールチオ基、アシルチオ基（アリールカルボニルチオ基）、アシル基（アリールカルボニル基）またはスルホニル基（アリールスルホニル基、スルファモイル基）が有するアリール基、ならびにR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup> およびY<sup>2</sup> がそれぞれ表すアミノ基またはカルバモイル基が置換基として有していてもよいアリール基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでいてもよく、その炭素数は4～15であるものが好ましい。アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などが挙げられる。

#### 【0022】

上記のアリール基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルキル基；フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでいてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基

、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルコキシ基；フェノキシ基、クロロフェノキシ基、ブロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントラセニルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでもよいアリールオキシ基；水酸基；アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、クロロアセチルオキシ基、トリフルオロアセチル基、シクロペンタンカルボニルオキシ基、シクロヘキサンカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイル基、アントラセノイル基、メトキシベンゾイルオキシ基、クロロベンゾイルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～15であるアシルオキシ基；

### 【0023】

メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ヘキシルチオ基、オクチルチオ基、ドデシルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、アリルチオ基、ベンジルチオ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルキルチオ基；フェニルチオ基、トリルチオ基、メトキシフェニルチオ基、クロロフェニルチオ基、ブロモフェニルチオ基、ニトロフェニルチオ基、ナフチルチオ基、アントラセニルチオ基、ピリジルチオ基、フリルチオ基、チエニルチオ基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでもよいアリールチオ基；アセチルチオ基、プロパノイルチオ基、ブチリルチオ基、イソブチリルチオ基、バレリルチオ基、イソバレリルチオ基、ピバロイルチオ基、ヘキサノイルチオ基、オクタノイルチオ基、クロロアセチルチオ基、トリフルオロアセチルチオ基、シクロペンタンカルボニルチオ基、シクロヘキサンカルボニルチオ基、ベンゾイルチオ基、ナフトイルチオ基、アントラセノイルチオ基、メトキシベンゾイルチオ基、クロロベンゾイルチオ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～15であるアシル



チオ基；

【0024】

アセチル基、ベンゾイル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などの保護基で保護されており、窒素原子が有する水素原子がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～12であるアルキル基、アリル基などのアルケニル基またはベンジル基などのアラルキル基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；アセチル基、プロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、アントラセノイル基、メトキシベンゾイル基、クロロベンゾイル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～15であるアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～13であるアルコキシカルボニル基；

【0025】

窒素原子が有する任意の水素原子が、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～12であるアルキル基、アリル基などのアルケニル基、ベンジル基などのアラルキル基またはフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフ

チル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が 4～15 であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの複素原子を環構造に任意に含んでいてもよいアリール基で置換されていてもよいカルバモイル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メトキシベンゼンスルホニル基、クロロベンゼンスルホニル基、メトキシスルホニル基、エトキシスルホニル基、スルファモイル基、N，N-ジメチルスルファモイル基、N-フェニルスルファモイル基などのスルホニル基などが挙げられる。

#### 【0026】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> がそれぞれ表すアリールオキシ基の代表例としては、フェノキシ基、クロロフェノキシ基、ブロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などが挙げられ、アリールチオ基の代表例としては、フェニルチオ基、クロロフェニルチオ基、ブロモフェニルチオ基、ニトロフェニルチオ基、ナフチルチオ基、ピリジルチオ基、フリルチオ基、チエニルチオ基などが挙げられ、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0027】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> がそれぞれ表す置換基を有していてもよい保護されたアミノ基において、保護基としては、例えばアセチル基、ベンゾイル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などが挙げられ、窒素原子が有する水素原子の置換基としては、上記のとおり定義したアルキル基またはアリール基のいずれでもよい。かかるアミノ基の代表例としては、N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ基、N-ベンジル-N-アセチル基、N-アリル-N-ベンゾイルアミノ基、N-フェニル-N-メタンスルホニル基などが挙げられる。

#### 【0028】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および  $Y^2$  がそれぞれ表す置換基を有していてもよいカルバモイル基において、窒素原子が有する任意の水素原子の置換基としては、上記のとおり定義したアルキル基またはアリール基のいずれでもよく、かかるカルバモイル基の代表例としては、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N-ベンジル-N-フェニルカルバモイル基、N-アリル-N-ナフチルカルバモイル基、N, N-ジフェニルカルバモイル基などが挙げられる。

#### 【0029】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および  $Y^2$  がそれぞれ表すアシル基としては、上記のとおり定義したアルキルカルボニル基またはアリールカルボニル基のいずれでもよく、かかるアシル基の代表例としては、アセチル基、プロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ドデカノイル基、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、アントラセノイル基、メトキシベンゾイル基、クロロベンゾイル基などが挙げられる。

#### 【0030】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および  $Y^2$  がそれぞれ表すアシルオキシ基としては、上記のとおり定義したアルキルカルボニルオキシ基またはアリールカルボニルオキシ基のいずれでもよく、かかるアシルオキシ基の代表例としては、アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、ドデカノイルオキシ基、クロロアセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、シクロペンタンカルボニルオキシ基、シクロヘキサンカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシオキシ基、ナフトイルオキシ基、アントラセニルオキシ基、メトキシベンゾイルオキシ基、クロロベンゾイルオキシ基などが挙げられる。

#### 【0031】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および  $Y^2$  がそれぞれ表すアシルチオ基

としては、上記のとおり定義したアルキルカルボニルチオ基またはアリールカルボニルチオ基のいずれでもよく、かかるアシルチオ基の代表例としては、アセチルチオ基、プロパノイルチオ基、ブチリルチオ基、イソブチリルチオ基、バレリルチオ基、イソバレリルチオ基、ピバロイルチオ基、ヘキサノイルチオ基、オクタノイルチオ基、ドデカノイルチオ基、クロロアセチルチオ基、トリフルオロアセチルチオ基、シクロペンタンカルボニルチオ基、シクロヘキサンカルボニルチオ基、ベンゾイルチオ基、ナフトイルチオ基、アントラセノイルチオ基、メトキシベンゾイルチオ基、クロロベンゾイルチオ基などが挙げられる。

#### 【0032】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  および  $Y^2$  がそれぞれ表すスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メトキシベンゼンスルホニル基、クロロベンゼンスルホニル基、メトキシスルホニル基、エトキシスルホニル基、スルファモイル基、N、N-ジメチルスルファモイル基、N-フェニルスルファモイル基などが挙げられる。

#### 【0033】

有機金属化合物 (II) は複素環を有する。複素環としては、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオフェン環などの脂肪族複素環などが挙げられる。これらの複素環を構成する炭素原子および窒素原子は、上記の  $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Z$  が表す原子または置換基を有する。該複素環を構成する酸素原子および硫黄原子は、上記の  $Y^1$  または  $Y^2$  が表す原子または置換基を有することはない。

#### 【0034】

上記一般式 (II) において、 $Y^1$ 、 $Y^2$  または  $Z$  はそれらが結合する  $X^1$ 、 $X^2$  または  $C^1$  が隣接する  $X^1$  または  $X^2$  が有する  $Y^1$  または  $Y^2$  と結合して二重結合を形成していてもよい。かかる二重結合が形成された複素環としては、例えば、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1, 3, 5-トリアジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、

イソオキサゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環などの芳香族複素環；1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、2, 3-ジヒドロフラン、2, 5-ジヒドロフラン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン、2, 5-ジヒドロピロール、イミダゾリン、チアゾリン、オキサゾリンなどの脂肪族複素環などが挙げられる。

#### 【0035】

上記一般式 (I I) において、 $X^1$  または  $X^2$  が炭素原子である場合、 $Y^1$  または  $Y^2$  はそれぞれ酸素原子を表し、 $X^1$  または  $X^2$  と二重結合で結合していてもよい。かかる二重結合が形成された複素環としては、例えば、 $\gamma$ -ブチロラクトン、2, 5-ジヒドロフラン-2-オン、テトラヒドロピラン-2-オン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、2 (5H)-フラノンなどのラクトン；2-アゼチジノン、2-ピロリジノン、2-ピペリジノン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オン、2, 5-ジヒドロピロール-2-オンなどのラクタム；コハク酸無水物、マレイン酸無水物、グルタル酸無水物などの環状酸無水物；コハク酸イミド、マレイン酸イミド、グルタル酸イミドなどのイミド；2-イミダゾリジノン、2-オキサゾリジノン、2-チアゾリジノン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン、ヒダントインなどが挙げられる。

#### 【0036】

また、上記一般式 (I I) において、 $Y^1$ 、 $Y^2$  または  $Z$  はそれらが結合する  $X^1$ 、 $X^2$  または  $C^1$  が隣接する  $X^1$  または  $X^2$  が有する  $Y^1$  または  $Y^2$  と結合して環構造を形成していてもよい。かかる環構造としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンなどの芳香族炭素環；シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの脂肪族炭素環；ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環；アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、

テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェンなどの脂肪族複素環； $\gamma$ -ブチロラクトン、2, 5-ジヒドロフラン-2-オン、テトラヒドロピラン-2-オン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、2 (5H)-フラノンなどのラクトン環；2-アゼチジノン、2-ピロリジノン、2-ペリジノン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オン、2, 5-ジヒドロピロール-2-オンなどのラクタム環；コハク酸無水物、マレイン酸無水物、グルタル酸無水物などの酸無水物環；コハク酸イミド、マレイン酸イミド、グルタル酸イミドなどのイミド環；2-イミダゾリジノン、2-オキサゾリジノン、2-チアゾリジノン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン、ヒダントインなどの環などが挙げられる。

#### 【0037】

有機金属化合物 (I I) としては、芳香族複素環を有する化合物、特にピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環またはイソオキサゾール環を有する化合物が好ましい。

#### 【0038】

有機金属化合物 (I I) として、上記一般式 (I I) において、Mがリチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、マグネシウム原子、カルシウム原子、亜鉛原子、ホウ素原子またはアルミニウム原子を表す有機金属化合物が好ましく、Mがリチウム原子またはマグネシウム原子を表す有機金属化合物がより好ましい。

#### 【0039】

反応は溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジグリムなどのエーテルなどが挙げられる。これらのうち、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブ

チルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジグリムなどのエーテルが好ましく、特にテトラヒドロフランが好ましい。溶媒は単独で、また2種以上を組合わせて使用することができる。

#### 【0040】

有機金属化合物 (I I) の使用量は、2-スルホニルピリジン誘導体 (I) に対して0.1~10当量の範囲であるのが好ましく、0.5~3当量の範囲であるのがより好ましい。

#### 【0041】

反応温度は、-100℃~100℃の範囲であるのが好ましく、-80℃~50℃の範囲であるのがより好ましい。

#### 【0042】

反応操作としては、予め調製された所定量の有機金属化合物 (I I) に2-スルホニルピリジン誘導体 (I) を添加するか、または2-スルホニルピリジン誘導体 (I) の溶液中に有機金属化合物 (I I) を添加する。添加する際に、有機金属化合物 (I I) または2-スルホニルピリジン誘導体 (I) は上記の反応溶媒で希釈されていてもよい。希釈濃度は特に限定されないが、有機金属化合物 (I I) または2-スルホニルピリジン誘導体 (I) が1~80重量%となる範囲であるのが好ましく、5~50重量%となる範囲であるのがより好ましい。添加速度は特に制限されないが、好ましい反応成績を発現できる温度に制御し得る速度であるのが好ましい。

#### 【0043】

本発明により製造される2位置換ピリジン誘導体 (I I I) は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合物に水を加え、次いで、ヘキサン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどの有機溶媒を加えて抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物を必要に応じて蒸留、再結晶、クロマトグラフィーなどにより精製する。

#### 【0044】

原料である2-スルホニルピリジン誘導体 (I) は、例えば、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和

カルボニル化合物類とスルホニルシアニド類から容易に製造することができる（特開平11-269147号公報参照）。また、有機金属化合物（II）は、例えば、対応するハロゲン化物と有機リチウム反応剤との反応により製造することができる〔オーガニック レターズ（Organic Letters）、2巻21号、3373頁（2000年）参照〕。

#### 【0045】

##### 【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

#### 【0046】

##### 実施例1

##### 2,4'-ビピリジンの合成

窒素置換した内容量50mlのフラスコに、テトラヒドロフラン（10ml）を仕込み、-78℃に冷却した後、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6M、10.3ml、16.4mmol）を仕込んだ。その溶液に、4-プロモピリジン（2.59g、16.4mmol）をテトラヒドロフラン（3ml）に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を1時間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン（3.00g、13.7mmol）をテトラヒドロフラン（5ml）で溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を3時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール（1ml）を添加して反応を停止させた。

#### 【0047】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル（15ml×2回）を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物（1.75g、2-スルホニルピリジンを基準として収率81%）を白色固体として得た。

#### 【0048】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ : 7.33-7.37（m, 1H）、7.80-7.91（m, 4H）、8.72-8.76（m, 3H）



## 【0049】

## 実施例 2

## 4-メチル-2-(2'-ピリジル)ピリジンの合成

窒素置換した内容積 50 ml のフラスコに、テトラヒドロフラン (10 ml) およびイソプロピルマグネシウムクロリド (2.0 M、7.7 ml、15.5 mmol) を仕込み、次いで、2-ブロモピリジン (2.45 g、15.5 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、4-メチル-2-ベンゼンスルホニルピリジン (3.00 g、12.9 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した後、イソプロパノール (1 ml) を添加して反応を停止させた。

## 【0050】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル (15 ml × 2 回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 (1.51 g、4-メチル-2-スルホニルピリジンを基準として収率 89%) を白色固体として得た。

## 【0051】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.36 (s, 3H)、7.06 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz)、7.20-7.25 (m, 1H)、7.69-7.74 (m, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.32 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz)、8.46 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz)、8.57-8.63 (m, 1H)

## 【0052】

## 実施例 3

## 2, 3'-ビピリジンの合成

窒素置換した内容積 50 ml のフラスコに、テトラヒドロフラン (10 ml) およびイソプロピルマグネシウムクロリド (2.0 M、8.2 ml、16.4 mmol) を仕込み、次いで、3-ブロモピリジン (2.59 g、16.4 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて

滴下した。反応混合物を1時間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン (3.00 g、13.7 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、イソプロパノール (1 ml) を添加して反応を停止させた。

#### 【0053】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル (15 ml × 2回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 (1.65 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率91%) を無色オイルとして得た。

#### 【0054】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.23–7.58 (m, 2H)、7.70–7.91 (m, 2H)、8.33–8.39 (m, 1H)、8.62–8.88 (m, 2H)、9.20 (d, 1H,  $J=3.0\text{ Hz}$ )

#### 【0055】

#### 実施例4

##### 6-クロロ-2-(2'-チエニル)ピリジンの合成

窒素置換した内容積50 mlのフラスコに、テトラヒドロフラン (15 ml) およびマグネシウム (480 mg、19.7 mmol) を仕込み、次いで、2-プロモチオフェン (2.67 g、16.4 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を1時間攪拌した後、6-クロロ-2-ベンゼンスルホニルピリジン (3.00 g、13.7 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、イソプロパノール (1 ml) を添加して反応を停止させた。

#### 【0056】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル (15 ml × 2回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 (1.72 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率78%) を無宿オイルとして得た。

## 【0057】

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.12-7.17 (m, 2H)、7.47-7.55 (m, 2H)、7.62-7.74 (m, 2H)

## 【0058】

## 実施例 5

## 2-(3'-チエニル)ピリジンの合成

窒素置換した内容積 50 ml のフラスコに、テトラヒドロフラン (10 ml) を仕込み、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、10.3 ml、16.4 mmol) を仕込んだ。その溶液に、3-ブロモチオフェン (2.67 g、16.4 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン (3.00 g、13.7 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 3 時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール (1 ml) を添加して反応を停止させた。

## 【0059】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル (15 ml  $\times$  2 回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 (1.83 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率 83%) を無色のオイルとして得た。

## 【0060】

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.14-7.19 (m, 1H)、7.39 (dd, 1H、 $J=3.2\text{ Hz}$ ,  $5.0\text{ Hz}$ )、7.60-7.73 (m, 3H)、7.90 (dd, 1H、 $J=0.8\text{ Hz}$ ,  $3.2\text{ Hz}$ )、8.60-8.63 (m, 1H)

## 【0061】

## 実施例 6

## 2-(2'-フリル)ピリジンの合成

窒素置換した内容積 50 ml のフラスコに、テトラヒドロフラン (10 ml)

を仕込み、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( $1.6\text{ M}$ 、 $10.3\text{ ml}$ 、 $16.4\text{ mmol}$ ) を仕込んだ。その溶液に、3-プロモフラン ( $2.38\text{ g}$ 、 $16.4\text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン ( $3\text{ ml}$ ) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を30分間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン ( $3.00\text{ g}$ 、 $13.7\text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン ( $5\text{ ml}$ ) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を3時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール ( $\text{ml}$ ) を添加して反応を停止させた。

#### 【0062】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル ( $15\text{ ml} \times 2$ 回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 ( $1.45\text{ g}$ 、2-スルホニルピリジンを基準として収率73%) を無色のオイルとして得た。

#### 【0063】

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $6.50-6.63$  (m,  $1\text{ H}$ )、 $6.84-7.23$  (m,  $2\text{ H}$ )、 $7.50-7.83$  (m,  $3\text{ H}$ )、 $8.58-8.73$  (m,  $1\text{ H}$ )

#### 【0064】

#### 実施例7

##### 2-(1'-ベンジルオキシ-2'-ピラゾリル)ピリジンの合成

窒素置換した内容積  $50\text{ ml}$  のフラスコに、テトラヒドロフラン ( $10\text{ ml}$ ) を仕込み、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 ( $1.6\text{ M}$ 、 $10.3\text{ ml}$ 、 $16.4\text{ mmol}$ ) を仕込んだ。その溶液に、1-ベンジルオキシピラゾール ( $2.86\text{ g}$ 、 $16.4\text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン ( $3\text{ ml}$ ) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を30分間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン ( $3.00\text{ g}$ 、 $13.7\text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン ( $5\text{ ml}$ ) に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を3時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール ( $1\text{ ml}$ ) を添加して反応を停止させた。

## 【0065】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル（15 ml × 2回）を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物（2.90 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率84%）を白色固体として得た。

## 【0066】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ : 5.30 (s, 2H)、6.68 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ )、7.19–7.18 (m, 6H)、7.37 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ )、7.64–7.77 (m, 2H)、8.62 (dd, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ ,  $4.8\text{ Hz}$ )

## 【0067】

## 実施例8

## 2-（4'-メチル-2'-オキサゾリル）ピリジンの合成

窒素置換した内容積50 mlのフラスコに、テトラヒドロフラン（10 ml）を仕込み、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M、10.3 ml、16.4 mmol）を仕込んだ。その溶液に、4-メチルオキサゾール（1.36 g、16.4 mmol）をテトラヒドロフラン（3 ml）に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を30分間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン（3.00 g、13.7 mmol）をテトラヒドロフラン（5 ml）に溶かして得られた溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を3時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール（1 ml）を添加して反応を停止させた。

## 【0068】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル（15 ml × 2回）を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物（1.51 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率69%）を白色固体として得た。

## 【0069】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ : 2.29 (d, 3H,  $J=1.6$

H z)、7.39-7.45 (m, 1H)、7.62 (q, 1H,  $J=1.6$  Hz)、7.86-7.92 (m, 1H)、8.17-8.23 (m, 1H)、8.82-8.86 (m, 1H)

#### 【0070】

#### 実施例 9

##### 2-(2'-チアゾリル)ピリジンの合成

窒素置換した内容積 50 ml のフラスコに、テトラヒドロフラン (10 ml) を仕込み、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、10.3 ml、16.4 mmol) を仕込んだ。その溶液に、チアゾール (1.40 g、16.4 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン (3.00 g、13.7 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 3 時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール (1 ml) を添加して反応を停止させた。

#### 【0071】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル (15 ml  $\times$  2 回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 (1.22 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率 55%) を淡黄色固体として得た。

#### 【0072】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28-7.32 (m, 1H)、7.43 (d, 1H,  $J=3.2$  Hz)、7.75-7.80 (m, 1H)、7.91 (d, 1H,  $J=3.2$  Hz)、8.16-8.22 (m, 1H)、8.58-8.62 (m, 1H)

#### 【0073】

#### 実施例 10

1-ベンゼンスルホニル-2-(4-メチル-2-ピリジル)インドールの合成

窒素置換した内容積 50 ml のフラスコに、テトラヒドロフラン (10 ml) を仕込み、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M、10.3 ml、16.4 mmol) を仕込んだ。その溶液に 1-ベンゼンスルホニルインドール (4.22 g、16.4 mmol) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、2-ベンゼンスルホニルピリジン (3.00 g、13.7 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かして得られた溶液を 10 分間かけて滴下した。反応混合物を 3 時間攪拌した後、同温度でイソプロパノール (1 ml) を添加して反応を停止させた。

【0074】

得られた反応混合物を水に加え、酢酸エチル (15 ml  $\times$  2 回) を用いて抽出した。抽出液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、下記の物性値を有する標記化合物 (3.25 g、2-スルホニルピリジンを基準として収率 71%) を淡黄色固体として得た。

【0075】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (s, 3H)、6.85 (s, 1H)、7.17 (d, 1H,  $J=5.0\text{ Hz}$ )、7.19–7.33 (m, 5H)、7.47 (d, 1H,  $J=7.4\text{ Hz}$ )、7.56 (s, 1H)、7.64–7.68 (m, 2H)、8.18 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ )、8.60 (d, 1H,  $J=5.2\text{ Hz}$ )

【0076】

【発明の効果】

本発明によれば、2 位置換ピリジン誘導体 (III) を簡便にかつ選択性よく製造することができる。

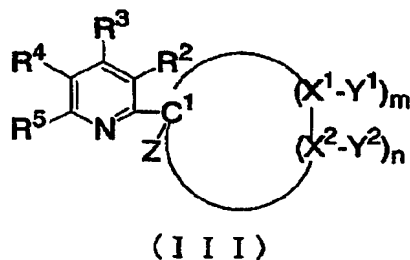
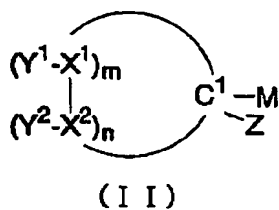
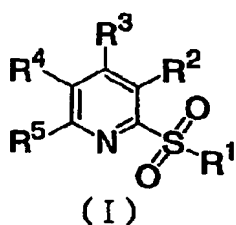
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 2 位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体を簡便にかつ選択性よく製造し得る方法を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I) で示される 2-スルホニルピリジン誘導体を一般式 (II) で示される有機金属化合物と反応させることを特徴とする一般式 (III) で示される 2 位に複素環構造の置換基を有するピリジン誘導体の製造方法。

【化 1】



(上記式中、各記号は明細書中で定義したとおり。)

【選択図】 なし



特願 2 0 0 2 - 2 1 4 0 9 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 8 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地

氏 名

株式会社クラレ